

RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL ESTUDIO DEL HYDROPS ENDOLINFÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE MENIÈRE

Manuel Oliva Luna¹, Antonio Hernández Rubiño², Francisco Sendra Portero², Manuel Oliva Domínguez³
¹Estudiante de Sexto Curso. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga; ²Departamento de Radiología y
Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. ³Servicio
de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Costa del Sol.
Autor de contacto: Manuel Oliva Luna (email: molivaluna@uma.es)

RESUMEN

Objetivos y metas: Elaborar un protocolo de estudio por imagen del *hydrops* endolinfático que permita determinar su grado y estudiar su correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menière.

Diseño del estudio: Estudio observacional de tipo transversal.

Sujetos de estudio: Se incluirán pacientes diagnosticados de enfermedad de Menière definida y probable mediante un muestreo de casos consecutivos, excluyendo aquellos que tengan contraindicaciones para la resonancia magnética con contraste de gadolinio.

Variables de estudio: Frecuencia, duración, intensidad e impacto en la calidad de vida de las crisis vertiginosas, umbral tonal medio, discapacidad por acúfenos, tiempo desde la última crisis, grado cualitativo del *hydrops* coclear, vestibular y global y tasa de detección de *hydrops*.

Metodología: Se realizará una resonancia magnética de 3 Teslas en secuencia 3D – FLAIR a las 4h de la administración intravenosa de gadolinio, con el fin de determinar cualitativamente el grado de *hydrops* endolinfático en las regiones coclear y vestibular. Los síntomas se evaluarán a través de la historia clínica (duración y frecuencia del vértigo), cuestionarios específicos (VDI y THI) y audiometría tonal liminar. La tasa de detección de HE se comparará con la prevalencia del *hydrops* en estudios histopatológicos de pacientes con enfermedad de Menière.

Análisis estadístico: Los análisis se realizarán en JASP 0.18.1. Se empleará la prueba de Kolmogórov – Smirnov para evaluar la distribución de las variables tras un estudio descriptivo. La asociación entre las variables se

evaluará mediante diagramas de dispersión, y la realización de un estudio de correlación y análisis de regresión adaptado a las relaciones que sugieran los diagramas de dispersión. El coeficiente de determinación y los diagramas residuales se emplearán para medir la bondad del ajuste de los modelos matemáticos.

ABREVIATURAS

EM: Enfermedad de Menière. **HE:** *Hydrops* endolinfático. **HNS:** Hipoacusia neurosensorial. **VPPB:** Vértigo posicional paroxístico benigno. **AAO – HNS:** *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. **HED:** Enfermedad hidrópica del oído. **ECOG:** Electrococleografía. **SP/AP:** *Summation potential/Action potential*. **BIAP:** *Bureau International d'Audiophonologie*. **RM:** Resonancia magnética. **T:** Teslas. **SNR:** Relación señal – ruido. **CBG:** Contraste basado en el gadolinio. **Gd – IV:** Administración intravenosa de gadolinio. **Gd – IT:** Administración intratimpánica de gadolinio. **3D – FLAIR:** *3D fluid – attenuated inversion recovery*. **3D – real IR:** *3D real inversion recovery*. **SURI:** Relación sáculo – utrículo. **IA:** Inteligencia artificial. **VDI:** *Vertigo, Dizziness, Imbalance*. **VDI – S:** *Vertigo, Dizziness, Imbalance – Symptoms*. **VDI – HRQoL:** *Vertigo, Dizziness, Imbalance – Health Related Quality of Life*. **UTM:** Umbral tonal medio. **THI:** *Tinnitus Handicap Inventory*. **FOV:** *Field of view*. **TE:** *Time to echo*. **TR:** Tiempo de repetición. **TI:** Tiempo de inversión.

ESTADO DEL TEMA

ENFERMEDAD DE MENIÈRE – PROBLEMÁTICA ACTUAL

La enfermedad de Menière (EM) es un trastorno complejo, heterogéneo y multifactorial del oído interno. Actualmente se define como un síndrome vestibular episódico, que asocia crisis vertiginosas con síntomas auditivos fluctuantes, tales como la hipoacusia neurosensorial (HNS), acúfenos (*tinnitus*) y sensación de plenitud ótica¹⁻³.

Aunque estos síntomas cardinales están bien caracterizados en el síndrome, los pacientes afectados de EM pueden referir otras manifestaciones. Ejemplos son problemas de la marcha, inestabilidad postural, *drop attacks* (crisis otolíticas de Tumarkin), náuseas e hiperacusia¹⁻³. También se han descrito comorbilidades con entidades como la migraña, vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) y enfermedades autoinmunes sistémicas².

La EM presenta un ligero predominio en el sexo femenino, y su edad de debut oscila entre la tercera y séptima década de vida, observándose un pico sobre los 40 – 50 años. A su vez, su prevalencia es variable, describiéndose aproximadamente 34 – 190 casos por cada 100.000 habitantes; aunque algunos estudios poblacionales apuntan a cifras tan altas como 513/100.000¹⁻³. En España se ha cifrado una prevalencia de 75/100.000⁴. Esta variabilidad

podría resultar de la incertidumbre de los criterios diagnósticos de la enfermedad, o de diferencias en la metodología y población analizada en los distintos estudios epidemiológicos¹.

Los actuales criterios diagnósticos para la EM fueron formulados por un comité internacional de expertos en 2015, bajo la supervisión de la sociedad Bárány. Éstos suponen una simplificación del anterior estándar diagnóstico, los criterios de 1995 de la *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO – HNS). Concretamente, instauran únicamente dos categorías de enfermedad de Menière, “EM definida” y “EM probable”, suprimiendo las categorías americanas de “EM segura” y “EM posible”¹⁻³.

EM definida²: Se evidencian dos o más episodios espontáneos de vértigo, cada uno con una duración de 20 minutos a 12h. En el oído afecto, este síntoma vestibular se asocia con HNS de frecuencias graves – medias documentada mediante audiometría (antes, durante o después de la crisis vertiginosa), y síntomas aurales fluctuantes (acúfenos o plenitud). Por último, deben descartarse otras causas vestibulares que expliquen el cuadro clínico (**Tabla I**).

EM probable²: Asocia dos o más episodios espontáneos de vértigo o mareo, cada uno con una duración de 20 minutos a 24h, con síntomas aurales fluctuantes en el oído afecto. Nuevamente, es necesario descartar otras causas vestibulares que expliquen el cuadro clínico (**Tabla I**).

Este sistema se basa exclusivamente en la presentación clínica de la EM, debido a lo cual su uso acarrea dos problemas principales. Por un lado, aunque el diagnóstico de la enfermedad puede complementarse con baterías de pruebas audiovestibulares y electrofisiológicas (ninguna específica para la EM), carecemos actualmente de una técnica *gold standard* que permita confirmar el diagnóstico. A su vez, la propia presentación clínica de la EM se ve sometida a una gran variabilidad¹⁻³. La mayoría de pacientes debutan con vértigo, con o sin hipoacusia y plenitud ótica, aunque también se han descrito casos de inicio con pérdida auditiva como único síntoma, e incluso hiperacusia como primera manifestación¹. En muchos pacientes el tiempo de latencia hasta la aparición conjunta de la triada cardinal es largo, pudiendo llegar a alcanzar los 10 años^{1,3,5}.

Estos factores dificultan seriamente el diagnóstico precoz de la EM, empeorando el pronóstico y calidad de vida de los individuos afectados, ya que, aunque inicialmente sus síntomas son fluctuantes, en etapas avanzadas la hipoacusia y acúfenos se vuelven permanentes¹. A su vez, el diagnóstico de la EM puede tener importantes consecuencias

terapéuticas para los pacientes, incluyendo la toma de determinados medicamentos de por vida o la destrucción del laberinto membranoso^{1,5}.

La incertidumbre que rodea a la EM podría, sin embargo, aliviarse con un mejor entendimiento de su fisiopatología. La génesis de esta enfermedad es un proceso complejo, en el que participan múltiples factores genéticos y ambientales que llevan a una disfunción progresiva del oído interno¹. Aunque estos factores están poco definidos, su consecuencia final parece ser la disrupción de la homeostasis del líquido endolinfático, con instauración de cambios neurodegenerativos en los sistemas coclear y vestibular^{1,3}.

La alteración de la homeostasis endolinfática es la base del *hydrops* endolinfático (HE). Este signo se define como un acúmulo excesivo de endolinfa que lleva a una distensión de los sistemas coclear y vestibular del oído interno hacia zonas normalmente ocupadas por el espacio perilinfático¹⁻³ (**Figura 1**). Estudios histopatológicos de huesos temporales humanos describieron la presencia de HE en todas las muestras de pacientes diagnosticados de EM según los criterios de la AAO – HNS 1995, especialmente en la cóclea y sáculo^{1,3,6}.

Esta sólida concordancia entre síndrome clínico y hallazgo histopatológico ha convertido al *hydrops* en la base morfológica de la EM, pero debe recordarse que su existencia no es exclusiva de este síndrome, pues también se ha identificado en otras enfermedades del oído interno^{1,3,6}. El estudio del HE, por tanto, podría ayudar a reducir la ambigüedad del diagnóstico de la EM, y comprender mejor las diferentes entidades que Gürkov *et al.* reclasificaron bajo el espectro de “enfermedad hidrópica del oído (HED)”³.

RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL ESTUDIO DEL *HYDROPS*

Hasta el momento, la única forma de determinar objetivamente la presencia del *hydrops* en pacientes vivos era mediante electrococleografía (ECoG). El aumento de la tasa potencial de sumación/potencial de acción (tasa SP/AP) se considera un marcador indirecto, específico y reproducible de HE. Sin embargo, dispone de una baja sensibilidad^{1,7}, y no permite una cuantificación del volumen de *hydrops*.

La radiología ofrece una interesante alternativa en este dilema. En los últimos años se han desarrollado diversos protocolos de resonancia magnética (RM) 3D basados en secuencias potenciadas en T2, que permiten la visualización de las estructuras del oído interno con claridad, y la detección *in vivo* del HE⁸. En líneas generales, pueden distinguirse dos grandes grupos, diferenciados por la presencia o ausencia de contrastes en el protocolo.

Las técnicas de RM sin contraste paramagnético han sido poco estudiadas en la evaluación radiológica de la EM, y sólo permiten la valoración del *hydrops* vestibular^{9,10}. Hasta la fecha,

los estudios se han centrado más en técnicas potenciadas por un contraste basado en el gadolinio (CBG), con adquisición demorada de imagen. Este agente se acumula en el espacio perilinfático, delimitando externamente el endolinfático^{5,9,10} (**Figura 2**), y puede administrarse siguiendo dos vías principales:

Administración intratimpánica: La administración intratimpánica de gadolinio (Gd – IT) logra un mejor contraste entre la endolinfa y perilinfa al alcanzar mayores concentraciones locales de CBG¹⁰. Sin embargo, se considera un uso fuera de ficha del contraste, sólo permite la evaluación de un oído, depende de la permeabilidad de la ventana redonda y requiere de un tiempo muy largo hasta la adquisición (24 horas). Además, potencialmente podría causar irritación local y toxicidad, aunque debe recalcar que hasta la fecha no se han hallado indicios de ototoxicidad relacionada con esta vía^{3,9,10}.

Administración intravenosa: La administración intravenosa de gadolinio (Gd – IV) es una técnica menos invasiva, que permite un estudio simultáneo de ambos oídos. A su vez, es un uso aprobado de gadolinio, y requiere de poco tiempo hasta la adquisición (4 horas)^{9,10}.

El uso de un imán de 3 Teslas (3T) con bobinas dedicadas para la cabeza y el cuello se considera necesario para obtener la mejor relación señal – ruido (SNR) y optimizar la calidad de la imagen; aunque un estudio de Kenis *et al.* obtuvo buenos resultados empleando un dispositivo de 1'5 Teslas en un grupo reducido de pacientes, con tasas de detección de HE similares a las de un imán de 3T¹¹.

Con esta maquinaria pueden emplearse diversas secuencias, siendo las más relevantes la *3D fluid – attenuated inversion recovery* (3D – FLAIR), y la *3D real inversion recovery* (3D – real IR)^{3,9,10}. Esta última ofrece una mayor detección de HE coclear y mejor calidad de imagen en comparación con 3D – FLAIR tras el uso de Gd – IV¹². A su vez, 3D – real IR permite una diferenciación más clara de la endolinfa y el hueso adyacente, a diferencia de 3D – FLAIR, en la que ambas estructuras muestran una intensidad de señal similar^{10,13}.

Sin embargo, 3D – FLAIR es más accesible y sensible a bajas concentraciones de gadolinio, y puede emplearse en métodos de sustracción de imagen como HYDROPS, HYDROPS2 o HYDROPS2-Mi2, que logran una excelente delimitación del hueso y endolinfa. Debido a ello, es la secuencia preferida en estudios con Gd – IV, mientras que 3D – real IR encuentra su nicho principal en trabajos con Gd – IT^{10,12-15}.

En cualquier caso, ambas secuencias tienen un largo tiempo de adquisición de imagen (especialmente 3D – real IR y métodos HYDROPS), debido a lo cual la inmovilización del paciente puede ser necesaria para evitar artefactos por movimiento^{9,10,12}.

Estas técnicas de imagen han permitido la elaboración de diversos métodos para definir y clasificar la severidad del HE en el oído interno. A grandes rasgos, distinguimos dos grandes categorías:

Métodos cualitativos y semi – cuantitativos: El trabajo de Nakashima *et al.* sentaría las bases de la gradación del HE mediante métodos semi – cuantitativos¹⁶, describiendo un sistema de tres grados basado en el cociente endolinfa – perilinfa y la protrusión del conducto coclear hacia la rampa vestibular a nivel mediomodiolar. Sin embargo, su baja especificidad a nivel vestibular llevó Baráth *et al.* a modificarlo, ofreciendo nuevas definiciones radiológicas para el *hydrops* vestibular^{10,17}.

Posteriormente, Bernaerts *et al.* volverían a cambiar esta escala al añadir un grado adicional de *hydrops* vestibular⁵ (**Tabla II, Figuras 3 y 4**), basándose en el trabajo de Attyé *et al.*, que propusieron la inversión de la relación sáculo – utrículo (SURI) como un marcador de HE¹⁸. En su estudio, la inclusión de este signo en la escala de Baráth *et al.* aumentó la sensibilidad sin comprometer la especificidad del sistema, mejorando la precisión en la detección del *hydrops*^{5,9}.

Métodos cuantitativos: Desde que Gürkov *et al.* publicaran el primer protocolo de evaluación volumétrica del líquido del oído interno¹⁹, diversos estudios han tratado de aplicar sistemas cuantitativos en la valoración del HE. Aunque interesantes por su mayor objetividad, actualmente se considera que su rentabilidad es baja. Las técnicas cualitativas y semi – cuantitativas muestran una buena correlación en sus resultados con los de las técnicas puramente cuantitativas²⁰, pero son considerablemente menos complejas y laboriosas¹⁵. Como consecuencia, el análisis volumétrico del oído interno goza de menos popularidad en los estudios del *hydrops*.

Estas limitaciones, sin embargo, podrían superarse con el avance de la inteligencia artificial (IA), que ya ha ofrecido resultados prometedores. Destaca actualmente su uso para reducir del tiempo de adquisición¹⁴, como herramienta de limpieza de ruido de la imagen²¹ y como técnica de segmentación automática del espacio endolinfático²².

RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE MENIÈRE

Diversos estudios han analizado la viabilidad del uso de la RM en el diagnóstico de la EM, ofreciendo resultados prometedores. Ejemplos son los trabajos de Bernaerts *et al.*, que afirmaron que la evaluación por resonancia magnética es más consistente que la valoración clínica según los criterios de la sociedad Bárány⁵; y Wesseler *et al.*, que recalcaron que la RM

con Gd – IT es más fiable que las pruebas audiovestibulares y electrofisiológicas²³. En vista de estos resultados, Nakashima *et al.* propusieron una nueva clasificación de la EM¹, que exige una demostración radiológica del HE para el diagnóstico de la enfermedad (**Tabla III**).

A pesar de ello, todavía persiste una discrepancia clínico – radiológica en el estudio de la EM. Los estudios han revelado una asociación desigual entre síntomas y grado de HE (**Tabla IV**), siendo la correlación con el vértigo especialmente problemática. Los trabajos realizados en pacientes tratados también plantean dudas, existiendo estudios en los que la mejoría sintomática se correlacionaba con una reducción del volumen de *hydrops*^{24,25}, y otros en los que el control de las crisis parecía ser independiente del HE²⁶.

También se ha detectado la presencia de *hydrops* en el oído “sano” contralateral del 65% de pacientes con EM unilateral, hallazgo discordante con la frecuencia descrita de EM bilateral (aproximadamente 24% de los pacientes, de los cuales el 14% progresaron desde un cuadro unilateral, aunque la cifra exacta depende del estudio y la duración de la enfermedad)^{1,2}.

La explicación a esta discrepancia podría residir, tal y como comentan de Pont *et al.*, en la presencia de diferencias en los grupos poblacionales, técnica radiológica y/o sistemas de gradación del HE en los trabajos, restringiendo su comparabilidad²⁷. Sin embargo, varios autores indican que el *hydrops* podría ser un factor necesario, pero no suficiente para desencadenar los síntomas de la enfermedad; y que la clínica podría verse influida por otros fenómenos todavía no descritos, como cambios en la vascularización vestibulococlear y alteraciones celulares y moleculares^{1,3,6}.

Mención especial tiene el posible papel del saco endolinfático en la génesis de la EM. Saliba *et al.* en particular obtuvieron excelentes tasas de control sintomático al aislarlo del resto oído interno mediante un bloqueo del conducto endolinfático²⁸. La influencia del saco, por tanto, resulta una interesante variable a considerar en futuros estudios de correlación clínico – radiológica post – tratamiento.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evaluación del HE mediante RM en pacientes con sospecha o diagnóstico de EM es todavía, a pesar de los últimos avances, una ciencia joven. Estudios previos han puesto gran énfasis en la hipoacusia y vértigo, dejando de lado con frecuencia a los acúfenos y a la plenitud auditiva, dada la dificultad que plantea su objetivación. También muestran una gran variabilidad en los métodos de evaluación de los síntomas, en el protocolo de RM y en la evaluación de la imagen radiológica; y raramente se enfocan en la práctica clínica diaria.

En este proyecto ofrecemos un protocolo de estudio con un examen clínico sencillo, en el que analizaremos variables no consideradas en los artículos revisados y elaboraremos un nuevo algoritmo de análisis estadístico compatible.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Planteamos la hipótesis de que el estudio por resonancia magnética del *hydrops* endolinfático, base morfológica de la enfermedad de Menière, podría ayudar a aclarar el diagnóstico y la fisiopatología del cuadro.

El objetivo de este trabajo es la elaboración de un protocolo de RM 3T con Gd – IV que permita, en la práctica clínica diaria, el estudio del grado cualitativo de *hydrops* endolinfático en pacientes diagnosticados de EM definida y probable según los criterios de la sociedad Bárány, y el análisis de su asociación con las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del proyecto corresponde con un estudio observacional de tipo transversal.

PACIENTES

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos centrado en el Distrito Sanitario Costa del Sol, mediante el cual se incluirán todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección (descritos a continuación), hasta alcanzar un tamaño muestral mínimo de 40 pacientes.

Los criterios de inclusión serán los criterios diagnósticos de EM definida y probable de la sociedad Bárány. Los criterios de exclusión se centrarán en las contraindicaciones de la RM con Gd – IV. De esta manera, se excluirán pacientes con cuerpos extraños o dispositivos médicos incompatibles con la RM, fibrosis sistémica nefrogénica previa o reacciones anafilácticas/anafilactoides al contraste de gadolinio, y un filtrado glomerular inferior a 30ml/min/1,73m². También se excluirán aquellas pacientes con embarazo sospechado o confirmado.

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

Cada uno de los síntomas cardinales propios de la EM será evaluado de forma independiente el mismo día de la realización de la resonancia magnética. Para ello, se recurrirá a la historia clínica y los siguientes cuestionarios y pruebas diagnósticas:

Vértigo: La frecuencia de los ataques de vértigo se calculará en base al número de crisis vertiginosas mensuales. Su duración se dividirá en seis categorías principales: 1 (20 minutos a 3h), 2 (4 – 6h), 3 (7 – 9h), 4 (10 – 12h), 5 (>12h) y 6 (duración variable). La puntuación obtenida en el cuestionario *Vertigo, Dizziness, Imbalance* (VDI) se empleará para evaluar la intensidad del síntoma (VDI-S) y su impacto en la calidad de vida de los pacientes (VDI-HRQoL).

Hipoacusia: Para la evaluación de la pérdida auditiva se obtendrá el umbral tonal medio (UTM) mediante audiometría tonal liminar. La hipoacusia se dividirá en diez categorías según la clasificación del *Bureau International d'Audiophonologie* (BIAP): Audición infranormal (<20dB), deficiencia auditiva ligera (21 – 40dB), deficiencia auditiva mediana de primer (41 – 55dB) y segundo grado (56 – 70dB), deficiencia auditiva severa de primer (71 – 80dB) y segundo grado (81 – 90dB), deficiencia auditiva profunda de primer (91 – 100dB), segundo (101 – 110dB) y tercer grado (111 – 119) y deficiencia auditiva total o cofosis (>120dB).

Síntomas aurales: Los acúfenos se evaluarán de forma cualitativa a través del cuestionario *Tinnitus Handicap Inventory* (THI), con el fin de determinar la severidad del síntoma. De esta manera, los niveles de discapacidad se clasificarán en cinco grados según la puntuación obtenida: No o ligera (0 – 16), leve (18 – 36), moderada (38 – 56), severa (58 – 76) y catastrófica (78 – 100).

Con el fin de valorar la calidad del estudio de asociación clínico – radiológica y la validez de sus resultados, se registrará también en cada paciente el tiempo transcurrido entre la última crisis de vértigo y la realización de la resonancia magnética.

PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Todas las RM se realizarán en un escáner de 3T (Siemens MAGNETOM Skyra), a las 4h de Gd – IV (gadobutrol o gadoterato de meglumina). Los pacientes se estudiarán en decúbito supino. Con el fin de diferenciar la endolinfa de la perilinfa, se empleará una secuencia 3D – FLAIR con los siguientes parámetros: FOV = 190mm, grosor de corte = 0'8mm, TE = 177ms, TR = 6.000ms, TI = 2.000ms, número de excitaciones = 1, ángulo de giro = 180°, matriz = 384 x 384, ancho de banda = 213Hz/pixel, factor turbo = 28 y tamaño del vóxel = 0'5 x 0'5 x 0'8mm. En base a estudios previos, se estima un tiempo de adquisición de 14 minutos.

Con el fin de reducir la degradación de la imagen por artefactos de movimiento, se empleará fijación adicional entre la cabeza del paciente y la bobina receptora. En caso de ser necesario, se empleará sedación para mejorar la tolerancia del paciente a la prueba.

INTERPRETACIÓN DE LA IMAGEN

El grado de HE será evaluado mediante comparación visual de las áreas relativas de espacio perilinfático contrastado y espacio endolinfático sin contrastar en el plano axial, de forma independiente para la cóclea y el vestíbulo. La valoración del vestíbulo se realizará en cortes axiales, en la zona inferior del vestíbulo, y el estudio de la cóclea se hará a nivel mediomodiolar.

Un radiólogo sin conocimiento previo de los datos clínicos de los pacientes clasificará el *hydrops* según el sistema propuesto por Bornaerts *et al* (Tabla II, Figuras 3 y 4). La puntuación total se calculará mediante la suma de los grados de HE coclear y vestibular. De esta manera, se empleará un sistema de tres grados (0 – 2) para evaluar el *hydrops* coclear, cuatro grados (0 – 3) para el vestibular y seis grados (0 – 5) para el global.

Para valorar la rentabilidad de la RM como herramienta diagnóstica, se comparará nuestra tasa de detección de HE (definida como el porcentaje de casos en los que hayamos identificado HE a nivel unilateral o bilateral) con la prevalencia histopatológica del *hydrops* en pacientes con EM.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los estudios estadísticos se realizarán en JASP 0.18.1. Inicialmente, se hará un análisis descriptivo de las variables de estudio, incluyendo la media, mediana y desviación estándar, con posterior empleo de la prueba de Kolmogórov – Smirnov para determinar si la distribución de los valores estudiados se ajusta a la normalidad.

Los datos se representarán en diagramas de dispersión, con el fin de estimar las posibles asociaciones. Los grados de *hydrops* global, coclear y vestibular se tomarán como variables independientes, y los datos clínicos formarán las variables dependientes. En aquellas gráficas que sugieran asociación entre las variables se realizará un estudio de correlación mediante los coeficientes de Spearman (ρ) y Kendall (τ) para determinar la fuerza de las asociaciones. También se efectuará un análisis de regresión adaptado a dichas relaciones para obtener las ecuaciones matemáticas que las definan. Se comprobará la validez de los modelos obtenidos mediante el cálculo del coeficiente de determinación (R^2) y el estudio de los residuos a través de diagramas residuales.

La evaluación del grado de significación estadística se efectuará considerando el nivel de significación como $P < 0.05$.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio radica en la naturaleza fluctuante y progresiva de la EM. Una demora excesiva en la evaluación sintomática desde la última crisis podría impedir la detección de signos clínicos de disfunción audiovestibular. A su vez, debido a que las crisis sintomáticas son impredecibles, no podremos asegurar que la evaluación de los síntomas sea simultánea al estudio radiológico. Nuestros resultados, por tanto, podrían verse influidos por el tiempo transcurrido entre el examen por RM y la última crisis, el cual registraremos.

También debemos mencionar las limitaciones propias de nuestro método de gradación del HE. La ruptura de la membrana de Reissner puede llevar a una infiltración de la endolinfa por el CBG, impidiendo la detección y evaluación del *hydrops*. Por otra parte, la evaluación de la cóclea se realizará en un único corte axial (nivel mediomodiolar), sin tener en consideración otros planos. Aunque consideramos que estos factores tendrán un bajo impacto en el estudio, dadas las excelentes tasas de detección y caracterización del HE en estudios previos con el mismo sistema de gradación, lo evaluaremos comparando nuestros resultados con los estudios histopatológicos.

Finalmente, destacamos nuestro método de muestreo no probabilístico, el cual aumenta el riesgo de sesgos y restringe la validez externa del proyecto. Sin embargo, es conveniente y concordante con otros estudios. También se ve justificado por nuestro pequeño tamaño muestral y la aparentemente baja prevalencia de la EM en nuestro medio, que dificultan un muestreo aleatorio.

APLICACIONES PRÁCTICAS

La validación de la RM como herramienta de estudio para la EM podría facilitar un diagnóstico más precoz y robusto de la enfermedad, al detectar el HE en pacientes que exhiban síntomas compatibles, pero sin formar un cuadro clínico completo. La consecuente disminución de la incertidumbre diagnóstica llevaría a una mejora del proceso asistencial.

El estudio de la asociación clínica – morfológica *in vivo* en la EM abre las puertas a un mayor entendimiento de su etiopatogenia y fisiopatología, permitiendo definir con mayor claridad su historia natural. Destacamos el análisis del papel de las alteraciones radiológicas en la determinación del riesgo de bilateralización de la EM, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que tendría para el paciente la predicción de la instauración de una EM bilateral.

Asimismo, la RM también podría suponer una oportunidad de evaluar objetivamente la eficacia de los tratamientos empleados, los cuales gozan actualmente de pocos estudios rigurosos que respalden dicha eficacia con evidencia de clase I. Ello daría lugar a nuevos protocolos de escalada y desescalada más adaptados a los pacientes, y a una disminución de la incertidumbre terapéutica.

Todas estas aplicaciones supondrían las metas finales del estudio radiológico del HE en la MD. Los datos que recabará nuestro proyecto, en combinación con la evidencia ya presentada por estudios previos, suponen el primer paso hacia estos objetivos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizará siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes candidatos recibirán un consentimiento informado escrito antes de entrar en el proyecto, y sus datos se tratarán según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El protocolo se presentará al Comité de Ética de Investigación del área Costa del Sol para su aprobación.

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Meniere's disease. Vol. 2, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2016.
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. J Vestib Res. 2015;25(1):1–7.
3. Gürkov R, Pykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. Vol. 263, Journal of Neurology. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2016. p. 71–81.
4. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezos Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Meniere en Cantabria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2003 Nov 1;54(9):601–5.
5. Bernaerts A, Vanspauwen R, Blavie C, van Dinther J, Zarowski A, Wuyts FL, et al. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Menière's disease on MRI. Neuroradiology. 2019 Apr 12;61(4):421–9.

6. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol*. 2005 Jan;26(1):74–81.
7. Ferraro JA, Durran JD. Electrocochleography in the evaluation of patients with Ménière's disease/endolymphatic hydrops. *J Am Acad Audiol*. 2006 Jan;17(1):45–68.
8. Sociedad Española de Radiología Médica S, Atienza Abellán, Lázaro José. *Radiología Básica / Método programado para el aprendizaje*. Editorial Médica Panamericana;
9. Bernaerts A. MRI in menière's disease. *J Belg Soc Radiol*. 2018;102.
10. de Pont LMH, van Steekelenburg JM, Verbist BM, van Buchem MA, Blom HM, Hammer S. State of the Art Imaging in Menière's Disease. Tips and Tricks for Protocol and Interpretation. Vol. 8, *Current Radiology Reports*. Springer; 2020.
11. Kenis C, Crins T, Bernaerts A, Casselman J, Foer B De. Diagnosis of Menière's disease on MRI: feasibility at 1.5 Tesla. *Acta Radiol*. 2022 Jun 1;63(6):810–3.
12. Suárez Vega VM, Dominguez P, Caballeros Lam FM, Leal JI, Perez-Fernandez N. Comparison between high-resolution 3D-IR with real reconstruction and 3D-flair sequences in the assessment of endolymphatic hydrops in 3 tesla. *Acta Otolaryngol*. 2020;883–8.
13. Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of Ménière's Disease after Intravenous Administration of Single-dose Gadodiamide: Utility of Subtraction Images with Different Inversion Time. *Magn Reson Med Sci*. 2012;11(3):213–9.
14. Naganawa S, Ito R, Kawai H, Kawamura M, Taoka T, Sakai M, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops in Five Minutes. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2022;21(3):401.
15. Suárez-Vega V, Manrique-Huarte R, Dominguez P, Blanco M, Alonso-Burgos A, Pérez-Fernández N. Magnetic Resonance Volumetric Quantification of Vestibular Endolymphatic Hydrops in Patients with Unilateral Definite Meniere's Disease Using 3D Inversion Recovery with Real Reconstruction (3D-REAL-IR) Sequence. *J Clin Med*. 2023 Sep 14;12(18):5965.
16. Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, Gibson WPR, Sone M, Nakata S, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol*. 2009 Apr;129(560):5–8.
17. Baráth K, Schuknecht B, Monge Naldi A, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SCA. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Menière disease using MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(7):1387–92.

18. Attyé A, Eliezer M, Boudiaf N, Tropres I, Chechin D, Schmerber S, et al. MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology. *Eur Radiol.* 2017 Aug 1;27(8):3138–46.
19. Gürkov R, Berman A, Dietrich O, Flatz W, Jerin C, Krause E, et al. MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops. *Eur Radiol.* 2015 Feb 1;25(2):585–95.
20. Homann G, Vieth V, Weiss D, Nikolaou K, Heindel W, Notohamiprodjo M, et al. Semi-Quantitative vs. Volumetric Determination of Endolymphatic Space in Menière's Disease Using Endolymphatic Hydrops 3T-HR-MRI after Intravenous Gadolinium Injection. *PLoS One.* 2015 Mar 13;10(3).
21. Naganawa S, Nakamichi R, Ichikawa K, Kawamura M, Kawai H, Yoshida T, et al. MR Imaging of Endolymphatic Hydrops: Utility of iHYDROPS-Mi2 Combined with Deep Learning Reconstruction Denoising. *Magn Reson Med Sci.* 2021;20(3):272–9.
22. Gerb J, Ahmadi SA, Kierig E, Ertl-Wagner B, Dieterich M, Kirsch V. VOLT: a novel open-source pipeline for automatic segmentation of endolymphatic space in inner ear MRI. *J Neurol.* 2020 Dec 1;267(Suppl 1):185.
23. Wesseler A, Óvári A, Javorkova A, Kwiatkowski A, Meyer JE, Kivelitz DE. Diagnostic Value of the Magnetic Resonance Imaging with Intratympanic Gadolinium Administration (IT-Gd MRI) Versus Audio-Vestibular Tests in Menière's Disease: IT-Gd MRI Makes the Difference. *Otology and Neurotology.* 2019 Mar 1;40(3):E225–32.
24. Ito T, Inui H, Miyasaka T, Shiozaki T, Matsuyama S, Yamanaka T, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging reveals the relationship between the control of vertigo and decreases in endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage with steroids for Meniere's disease. *Front Neurol.* 2019 Feb 4;10:46.
25. Suga K, Kato M, Yoshida T, Nishio N, Nakada T, Sugiura S, et al. Changes in endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease treated conservatively for more than 1 year. *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep 1;135(9):866–70.
26. Li Y, Lv Y, Hu N, Li X, Wang H, Zhang D. Imaging Analysis of Patients With Meniere's Disease Treated With Endolymphatic Sac-Mastoid Shunt Surgery. *Front Surg.* 2022 Jan 12;8.
27. de Pont LMH, van Steekelenburg JM, Verhagen TO, Houben M, Goeman JJ, Verbist BM, et al. Hydropic Ear Disease: Correlation Between Audiovestibular Symptoms,

- Endolymphatic Hydrops and Blood-Labyrinth Barrier Impairment. *Front Surg.* 2021 Nov 4;8.
28. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, Berbiche D. Endolymphatic duct blockage: A randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2015 Jan 31;152(1):122–9.
 29. Gürkov R, Flatz W, Louza J, Strupp M, Krause E. In vivo visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: Correlation with audiovestibular function. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011 Dec;268(12):1743–8.
 30. Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A, Barbieri F. MRI performed after intratympanic gadolinium administration in patients with Ménière's disease: Correlation with symptoms and signs. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011 Feb;268(2):181–7.
 31. Seo YJ, Kim J, Choi JY, Lee WS. Visualization of endolymphatic hydrops and correlation with audio-vestibular functional testing in patients with definite Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Apr;40(2):167–72.
 32. Jerin C, Floerke S, Maxwell R, Gürkov R. Relationship Between the Extent of Endolymphatic Hydrops and the Severity and Fluctuation of Audiovestibular Symptoms in Patients With Meniere's Disease and MRI Evidence of Hydrops. *Otol Neurotol*. 2018 Feb 1;39(2):e123–30.
 33. Xie W, Shu T, Liu J, Peng H, Karpeta N, Marques P, et al. The relationship between clinical characteristics and magnetic resonance imaging results of Ménière disease: a prospective study. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 34. Liu Y, Zhang F, He B, He J, Zhang Q, Yang J, et al. Vestibular Endolymphatic Hydrops Visualized by Magnetic Resonance Imaging and Its Correlation With Vestibular Functional Test in Patients With Unilateral Meniere's Disease. *Front Surg*. 2021 Jun 4;8.
 35. Kazemi MA, Ghasemi A, Casselman JW, Shafiei M, Zarandy MM, Sharifian H, et al. Correlation of semi-quantitative findings of endolymphatic hydrops in MRI with the audiometric findings in patients with Meniere's disease. *J Otol*. 2022 Jul 1;17(3):123–9.

36. Diorflar S, Guigou C, Daguet E, Bensimon JL, Toupet M, Bozorg-Grayeli A. Confrontation of endolymphatic hydrops diagnosis on 3-Tesla MRI to clinical and audiovestibular findings in Meniere's disease. *Front Neurol.* 2023 Jan 26;14.

ANEXO

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE MENIÈRE².

Hipoacusia neurosensorial autosómica dominante tipo 9 (DFNA9) y de tipo 6/14 (DFNA6/14)
Enfermedades autoinmunes del oído interno
Síndromes de Cogan, Susac y Vogt – Koyanagi – Harada
Neuroborreliosis y otosífilis
Enfermedades cerebrovasculares (ictus/accidente isquémico transitorio/sangrado en el sistema vertebrobasilar)
Tumores del saco endolinfático, schwannomas vestibulares, meningiomas y otras masas del ángulo pontocerebeloso
Síndromes de tercera ventana (fístula perilinfática, dehiscencia del canal, agrandamiento del acueducto vestibular)
Migraña vestibular y paroxismia vestibular (síndrome de compresión neurovascular)

TABLA II. GRADOS DEL *HYDROPS* ENDOLINFÁTICO SEGÚN BERNAERTS ET AL.⁵

Grado	<i>Hydrops</i> coclear	<i>Hydrops</i> vestibular
0	Sin desplazamiento de la membrana de Reissner	Utrículo y sáculo de dimensiones normales
1	Dilatación del conducto coclear con colapso parcial de la rampa vestibular	El sáculo es igual o mayor que el utrículo, pero no confluyen (SURI)
2	Colapso completo de la rampa vestibular	Confluencia de sáculo y utrículo que engloba >50% del vestíbulo
3	N/A	Borrado completo del espacio perilinfático en el vestíbulo

N/A: No aplicable. SURI: Inversión de la relación sáculo – utrículo.

TABLA III. RECLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE MENIÈRE SEGÚN NAKASHIMA ET AL.¹

Categoría EM	Criterios clínicos	+	Criterios radiológicos
EM segura	EM definida*		
EM	EM probable*		
EM	HNS fluctuante o fija con desequilibrio, pero sin episodios definitivos. Otras causas excluidas		HE demostrado
EM coclear	HNS fluctuante sin vértigo. Otras causas excluidas		
EM vestibular	Vértigo episódico de tipo Menière sin HNS documentada. Otras causas excluidas		

*: Criterios definidos por la sociedad Bárány². EM: Enfermedad de Menière. HNS: Hipoacusia neurosensorial. HE: Hydrops endolinfático. En cada categoría debe cumplirse el criterio clínico y el radiológico.

TABLA IV. CORRELACIÓN CLÍNICO – RADIOLÓGICA EN ALGUNOS ESTUDIOS PREVIOS^{27,29-36}.

Estudios	Valoración del <i>hydrops</i>	UTM	ECoG	VEMP	PCV	vHIT	Duración vértigo	Frecuencia vértigo	Acúfenos
Gürkoy <i>et al.</i>²⁹	Grado (escala tipo Likert)	Con correlación	Sin correlación	Con correlación	Con correlación	N/A	N/A	N/A	N/A
Fiorino <i>et al.</i>³⁰	Extensión en el oído interno	N/A	Sin correlación	Con correlación	Sin correlación	N/A	N/A	Sin correlación	Sin correlación
Seo <i>et al.</i>³¹	Grado (Baráth <i>et al.</i>) ¹⁷	Con correlación	Con correlación	Sin correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Jerin <i>et al.</i>³²	Grado (escala tipo Likert)	Con correlación	N/A	N/A	Sin correlación	N/A	Sin correlación	N/A	Sin correlación
de Pont <i>et al.</i>²⁷	Grado (Bernaerts <i>et al.</i>) ⁵	Con correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	Sin correlación	Sin correlación	Sin correlación
Xie <i>et al.</i>³³	Grado (Nakashima <i>et al.</i>) ¹⁶	Sin correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Liu <i>et al.</i>³⁴	Grado (Bernaerts <i>et al.</i>) ⁵	Con correlación (HEV)	N/A	Con correlación (HEV)	Con correlación (HECSL)	Con correlación (HECSL)	N/A	N/A	N/A
Kazemi <i>et al.</i>³⁵	Grado (Bernaerts <i>et al.</i>) ⁵	Con correlación	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Diorflar <i>et al.</i>³⁶	Grado (Nakashima <i>et al.</i>) ¹⁶	Con correlación	Sin correlación	Sin correlación	Sin correlación	N/A	Sin correlación	Sin correlación	N/A

UTM: Umbral tonal medio. ECoG: Electrocolegrafía. VEMP: Potenciales vestibulares miogénicos evocados. PCV: Prueba calórica vestibular. vHIT: Video Head Impulse Test. EM: Enfermedad de Menière. HEV: Hydrops endolinfático vestibular. HECSL: Hydrops endolinfático del canal semicircular lateral. N/A: No aplicable.

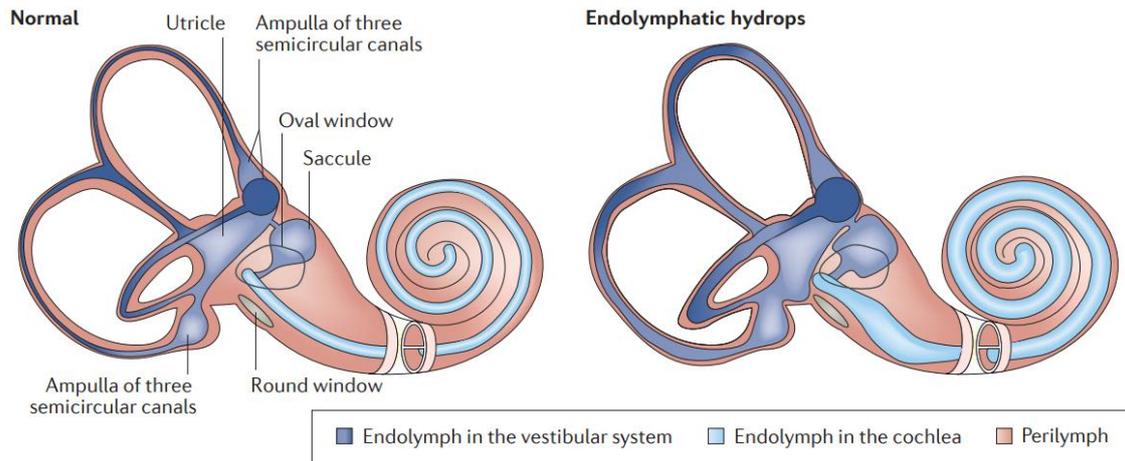


Figura 1. Representación esquemática del *hidrops* endolinfático. Nakashima *et al.*¹

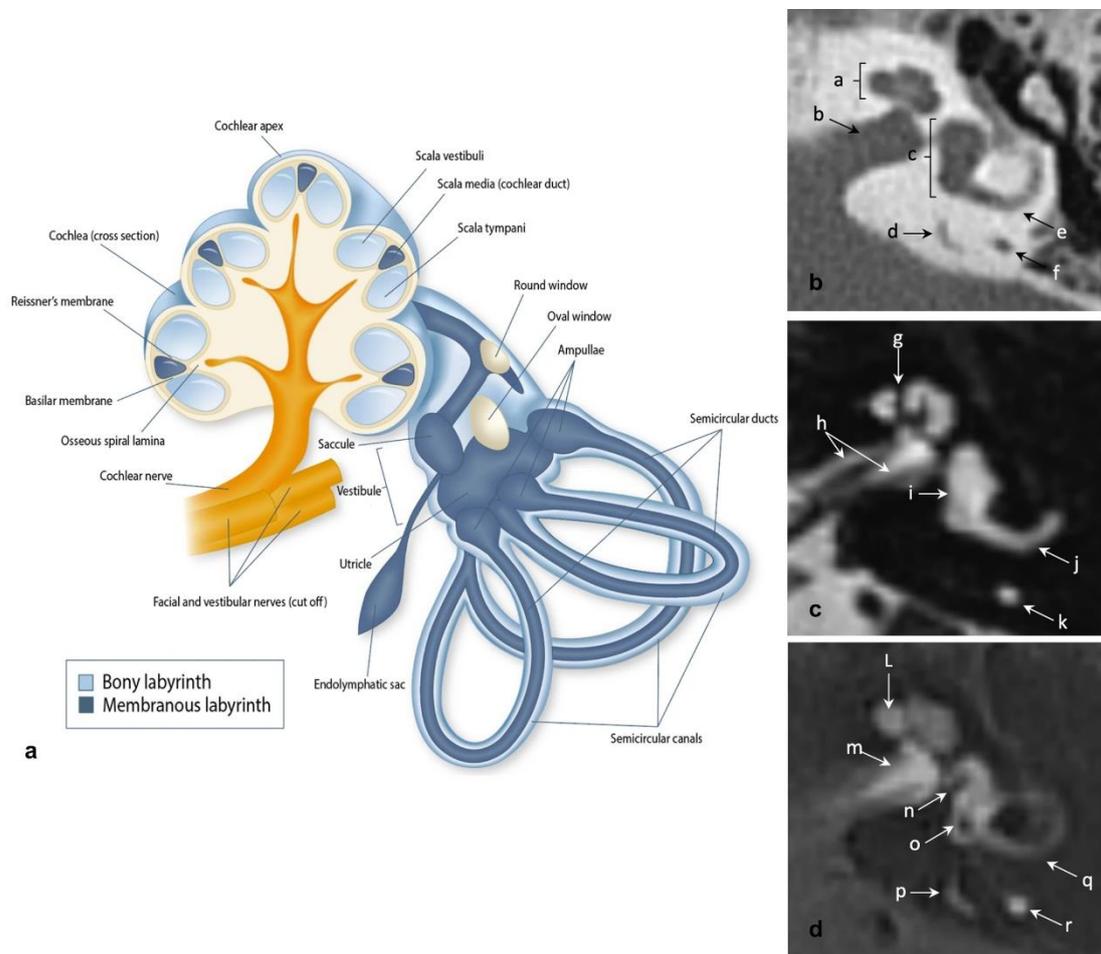


Figura 2. Anatomía normal del oído interno. De Pont *et al.*¹⁰ **A:** Representación esquemática del oído interno. **B:** Corte axial de TC. *A*= cóclea, *b*= conducto auditivo interno, *c*= vestíbulo, *d*= acueducto vestibular, *f*= canal semicircular posterior. **C:** Corte axial de RM, secuencia T2 – SPACE. *G*= tabique interescalar, *H*= nervio vestibulococlear, *I*= vestíbulo, *j*= canal semicircular horizontal, *k*= canal semicircular posterior. **D:** Corte axial de RM, secuencia 3D – FLAIR, tras CBG. *L*= conducto coclear/lámina ósea espiral (casi imperceptibles), *m*= fondo del conducto auditivo interno, *n*= sáculo, *o*= utrículo, *p*= conducto y saco endolinfático, *q*= canal semicircular horizontal, *r*= canal semicircular posterior.

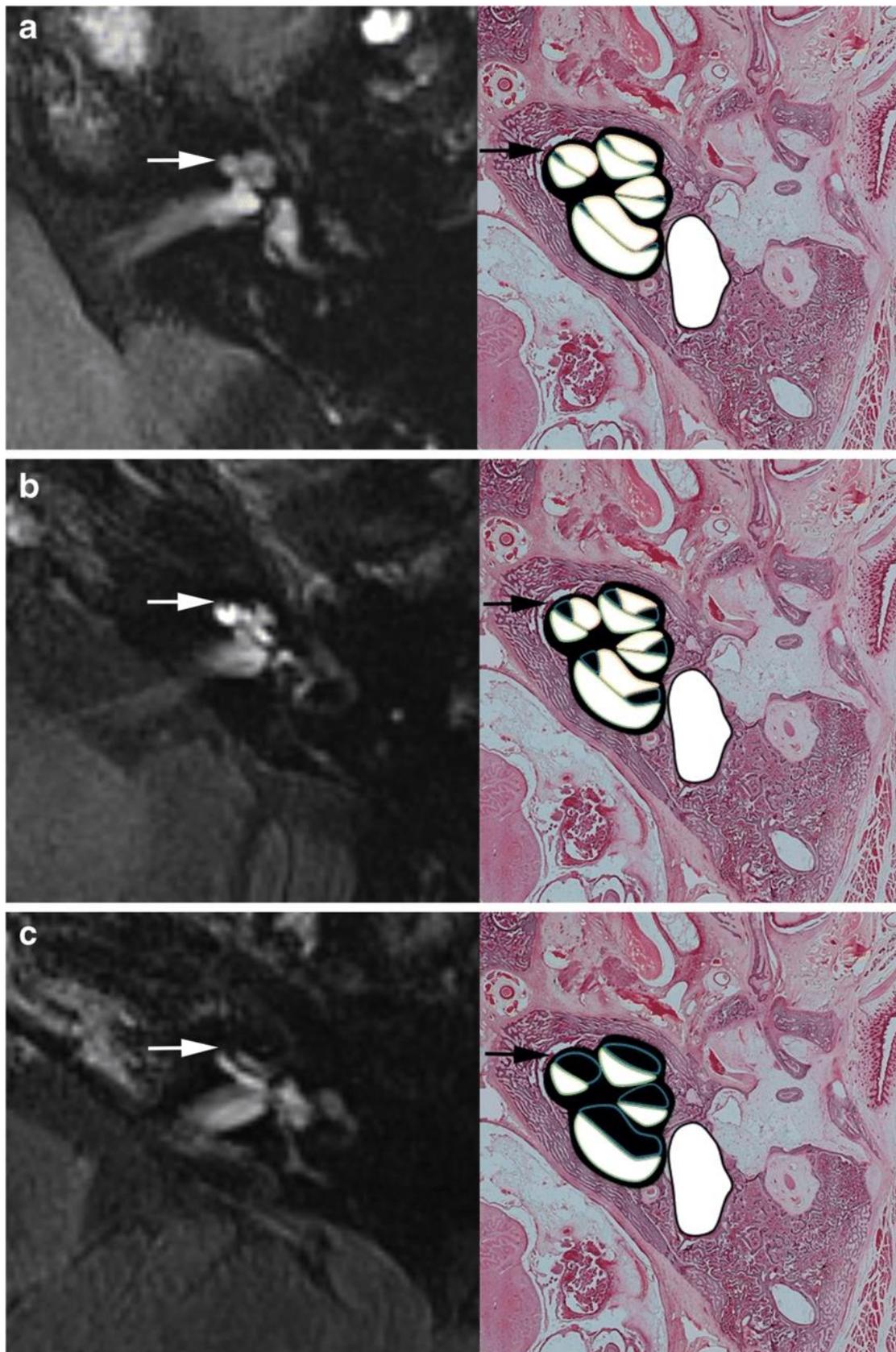


Figura 3. Grados de HE coclear según Bernaerts *et al*⁵, estudiados mediante RM 3T y tinción de hematoxilina – eosina con superposición de color a nivel mediomodiolar. **A: Cóclea normal. **B:** HE coclear de grado 1. **C:** HE coclear de grado 2. Nótese la dilatación progresiva del conducto coclear, con colapso gradual de la rampa vestibular (flechas).**

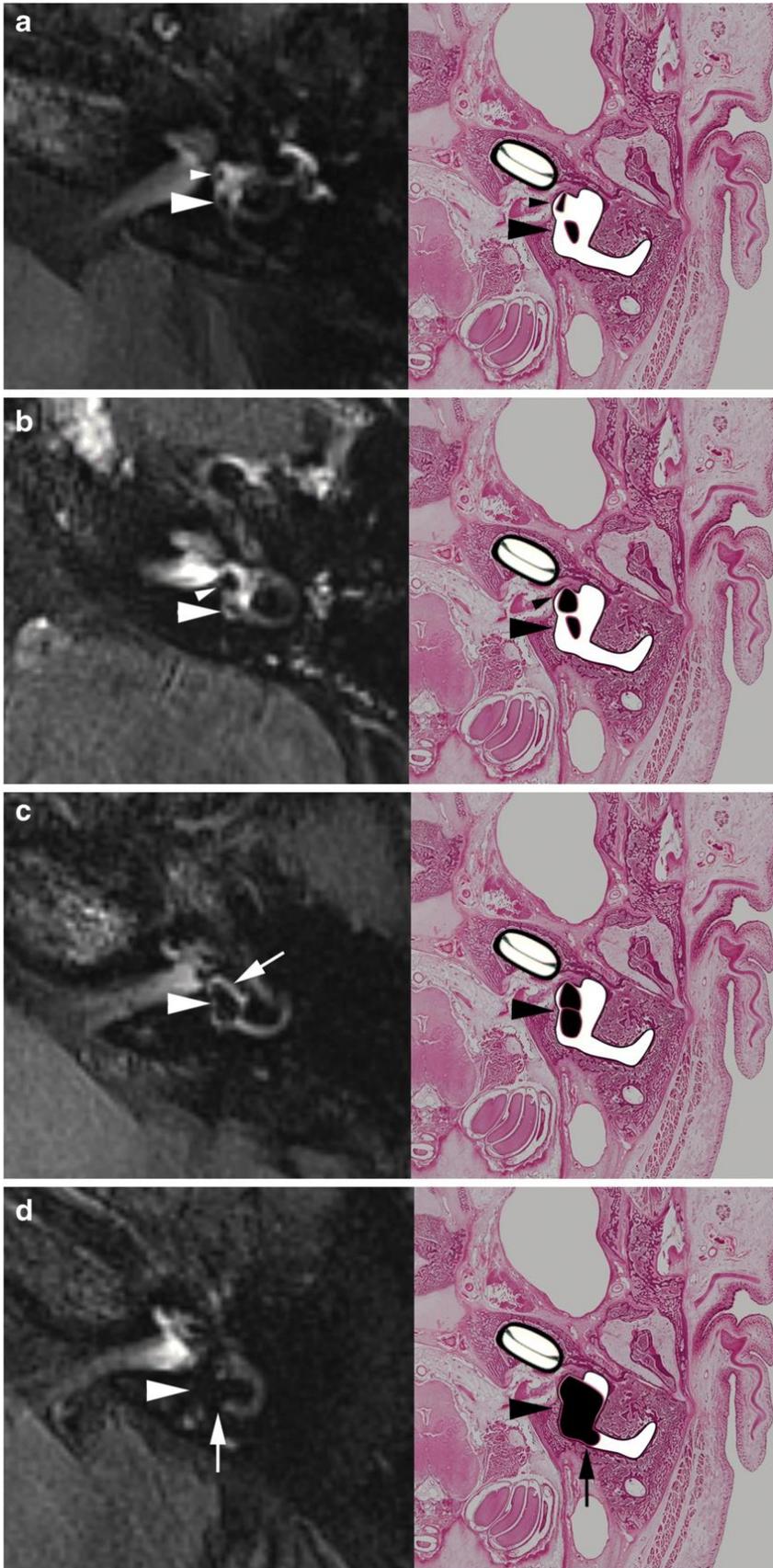


Figura 4. Grados de HE vestibular según Bernaerts *et al.*⁵, estudiados mediante RM 3T y tinción de hematoxilina – eosina con superposición de color en la zona inferior del vestíbulo.

A: Vestíbulo normal.

B: HE vestibular grado 1.

C: HE vestibular grado 2.

D: HE vestibular grado 3.

Nótese la dilatación gradual del sáculo (cabeza de flecha pequeña) respecto al utrículo (cabeza de flecha grande) y su confluencia. Nótese también el colapso del espacio de líquido perilinfático (flecha, imagen C), y la protrusión utricular hacia el conducto semicircular lateral (flecha, imagen D).